



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## REVISÃO

# Coloides versus cristaloides em fluidoterapia guiada por objetivos, revisão sistemática e metanálise. Demasiadamente cedo ou demasiadamente tarde para obter conclusões



Javier Ripollés<sup>a,\*</sup>, Ángel Espinosa<sup>b</sup>, Rubén Casans<sup>c</sup>, Ana Tirado<sup>a</sup>, Alfredo Abad<sup>d</sup>, Cristina Fernández<sup>e</sup> e José Calvo<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Anestesia e Reanimação, Hospital Universitário Infanta Leonor, Madri, Espanha

<sup>b</sup> Thorax anesthesiology and Intensive Care consultant, Thorax centrum, Karlskrona, Suécia

<sup>c</sup> Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Espanha

<sup>d</sup> Anestesia e Reanimação, Hospital Universitário La Paz, Madri, Espanha

<sup>e</sup> Universidade Complutense de Madri, Unidade de Metodologia de Pesquisa e Epidemiologia Clínica, Serviço de Medicina Preventiva, Hospital Clínico San Carlos, Madri, Espanha

<sup>f</sup> Universidade Complutense de Madri, Hospital Universitário Infanta Leonor, Madri, Espanha

Recebido em 29 de maio de 2014; aceito em 3 de julho de 2014

Disponível na Internet em 29 de abril de 2015

## PALAVRAS-CHAVE

Hidratação;  
Hidratação guiada por objetivos;  
Coloides;  
Derivados de hidroxietil amido;  
Soluções isotônicas;  
Revisão sistemática;  
Metanálise

## Resumo

**Introdução:** Foram feitos múltiplos ensaios clínicos em fluidoterapia guiada por objetivos (FGO), muitos deles com o uso de coloides para aprimoramento da pré-carga. Após a decisão da Agência Europeia de Medicamentos, existe ainda controvérsia sobre seu uso, seus benefícios e sua possível contribuição para a falência renal. O objetivo desta revisão sistemática e metanálise é comparar o uso de coloides de última geração, derivados de milho, com cristaloides em FGO para determinar as complicações e a mortalidade associadas.

**Métodos:** Busca bibliográfica em Medline, Pubmed, Embase e Biblioteca Cochrane de ensaios clínicos aleatórios nos quais se compararam cristaloides com coloides dentro de FGO para cirurgia não cardíaca de grande porte em adultos.

**Resultados:** Foram obtidas 130 referências das quais se selecionaram 38 e 29 foram analisadas; dessas, seis foram incluídas para revisão sistemática e metanálise, incluindo 390 pacientes. Observou-se que o uso de coloides não está associado a um aumento de complicações, mas sim a uma tendência a maior mortalidade (RR [IC 95%] 3,87 [1,121-13,38];  $I^2 = 0,0\%$ ;  $p = 0,635$ ).

**Conclusões:** Devido às limitações desta metanálise em decorrência do número escasso de ensaios clínicos aleatórios e pacientes incluídos, os resultados devem ser usados com cautela

\* Autor para correspondência.

E-mails: [ripo542@gmail.com](mailto:ripo542@gmail.com), [ripo542@hotmail.com](mailto:ripo542@hotmail.com) (J. Ripollés).

**KEYWORDS**

Fluid therapy;  
Objective-guided  
fluid therapy;  
Colloids;  
Hydroxyethyl starch;  
Crystalloids;  
Systematic review;  
Meta-analysis

e propõe-se a feitura de novos ensaios clínicos aleatórios, com potência estatística suficiente naqueles em que se comparam coloides balanceados e não balanceados com cristaloides balanceados e não balanceados, dentro de protocolos de FGO, que respeitem as indicações atuais e as sugestões emitidas pelos grupos de especialistas.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

### Colloids versus crystalloids in objective-guided fluid therapy, systematic review and meta-analysis. Too early or too late to draw conclusions

**Abstract**

**Introduction:** Several clinical trials on Goal directed fluid therapy (GDFT) were carried out, many of those using colloids in order to optimize the preload. After the decision of European Medicines Agency, there is such controversy regarding its use, benefits, and possible contribution to kidney failure. The objective of this systematic review and meta-analysis is to compare the use of last-generation colloids, derived from corn, with crystalloids, in GDFT, to determine complications and mortality associated associated.

**Methods:** A bibliographic research was carried out in Medline, Pubmed, Embase and Cochrane Library, corroborating randomized clinical trials in those crystalloids are compared to colloids in GDFT for mayor non-cardiac surgery in adults.

**Results:** One hundred thirty references were found, among those 38 were selected, and 29 analyzed; of these, 6 were included for systematic review and meta-analysis, including 390 patients. It was perceived that the use of colloids it not associated with the increase of complications, but rather with a tendency to a higher mortality (RR [95% IC] 3.87 [1.121, 13, 38]);  $I^2 = 0.0\%$ ;  $p = 0.635$ ).

**Conclusiones:** Due to this meta-analysis' limitations for small number of randomized clinical trials and patients included, the results should be taken cautiously, and it is proposed to carry out new randomized clinical trials, with enough statistical power, comparing balanced and non-balanced colloids to balanced and non-balanced crystalloids, following the protocols of GDFT, respecting current guidelines and suggestions made by groups of experts.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

Durante os últimos anos foram publicados múltiplos ensaios clínicos, assim como metanálises,<sup>1-11</sup> nos quais se demonstrou que o uso de fluidoterapia guiada por objetivos (FGO) no perioperatório diminui as complicações pós-cirúrgicas,<sup>2-9,11</sup> a permanência no hospital<sup>2,3</sup> e a mortalidade.<sup>1,7,8</sup> A FGO baseia-se no aprimoramento da pré-carga com o uso de líquidos, inotrópicos e/ou vasoconstritores mediante algoritmos projetados para esse fim, para alcançar um determinado objetivo de volume sistólico (VS), índice cardíaco ou transporte de oxigênio. O objetivo final desse aprimoramento é evitar a sobrecarga de líquidos, assim como a hipoperfusão tissular e a hipóxia.<sup>12</sup>

A partir de um ponto de vista fisiopatológico, a estabilização hemodinâmica com coloides deveria ter como resultado uma menor quantidade de líquidos administrados,<sup>13</sup> assim como um tempo menor em que o paciente se encontraria em uma situação de hipovolemia relativa e possível hipoperfusão tissular.<sup>14</sup>

Após examinar a evidência disponível, e com base principalmente em três estudos,<sup>15-17</sup> em junho de 2013 o

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee da Agência Europeia de Medicamentos concluiu que os benefícios do uso de coloides (hidroxiethylamidos [HEA]) eram menores do que seus riscos,<sup>18</sup> da mesma maneira que a Food and Drug Administration, que recomendou evitar seu uso nos pacientes com sepse e em pacientes com insuficiência renal (IR).<sup>19</sup> Essas conclusões basearam-se em estudos feitos em pacientes com sepse, não no contexto de estabilização hemodinâmica intraoperatória por sangramento ou hipovolemia relativa, e a possibilidade de extrapolar as conclusões é discutível. Recentemente, Gillies et al.,<sup>20</sup> após fazer uma revisão sistemática e metanálise nas quais coloides foram comparados com tipos distintos de líquidos, concluíram que o uso de HEA não aumentava a mortalidade, a permanência no hospital, a IR ou a necessidade de depuração extrarrenal;<sup>20</sup> no entanto, nessa metanálise não se compararam coloides com cristaloides em estudos em que se usasse um algoritmo de FGO e somente incluíram três ensaios clínicos randomizados (ECR) nos quais se comparassem coloides com cristaloides em cirurgia não cardíaca.<sup>21-23</sup> O objetivo desta revisão sistemática e metanálise é determinar se o uso de coloides de última geração, derivados do milho (HE 6%: 130/0,4),

para o aprimoramento hemodinâmico em FGO diminui as complicações pós-operatórias e a mortalidade.

## Material e métodos

### Critérios de seleção

Os estudos foram buscados de acordo com os seguintes critérios de seleção e segundo a metodologia Prisma/Consort.<sup>24</sup>

1. Participantes: foram incluídos pacientes adultos (maiores de 18 anos) submetidos a cirurgia não cardíaca programada. Não se limitaram os estudos em função do risco cirúrgico.
2. Tipos de intervenção: FGO intraoperatória na qual se compara o uso de cristaloides com coloides derivados do milho de última geração (HE 6%: 130/0,4). Definiu-se essa como a monitoração hemodinâmica que possibilita a implementação de um algoritmo de aprimoramento hemodinâmico baseada no uso de líquidos, inotrópicos e/ou vasopressores para atingir valores hemodinâmicos normais ou supernormais. Foi excluída a FGO mediante cateter em artéria pulmonar, assim como a FGO com ecocardiografia transesofágica ou mediante tecnologia obsoleta. Excluem-se aqueles estudos em que se compara HEA com coloide no aprimoramento de volume sistólico (VS) sem contribuir com resultados definidos para esta metanálise. Limita-se a coloides derivados do milho de baixo peso molecular (HE 6%: 130/0,4).
3. Tipos de comparador: foram selecionados para análise aqueles estudos em que se compara a FGO com coloides com a FGO com cristaloides. Foram excluídos aqueles em que se comparam soluções balanceadas *versus* não balanceadas. Excluem-se aqueles ECR nos quais se compara uma tecnologia de monitoração com outra e aqueles ECR em que se comparam tipos distintos de algoritmos hemodinâmicos.
4. Desfechos: O desfecho primário são as complicações pós-operatórias e a mortalidade.
5. Tipos de estudos: inclui-se ECR naqueles em que se faz FGO intraoperatória em cirurgia não cardíaca de grande porte programada.

### Fontes de informação

Foram usadas estratégias distintas de busca (última atualização em março de 2014) para identificar os estudos relevantes que atenderam aos critérios de inclusão em Embase, Medline e Biblioteca Cochrane. Não houve restrições de data de publicação. A busca limitou-se a artigos publicados em inglês. Foi feita uma busca manual adicional a fim de que todo estudo publicado fosse analisado.

### Ítems de busca

A busca foi feita com os seguintes descritores “Fluid Therapy” (Mesh) AND “Hydroxyethyl Starch Derivatives” (Mesh) AND “Isotonic Solutions” (Mesh).

### Seleção de estudos e extração de dados

Dois pesquisadores independentes avaliaram cada título e resumo com o fim de descartar aqueles ECR irrelevantes e identificar aqueles potencialmente relevantes; esses foram analisados exaustivamente e foram selecionados aqueles que atendiam aos critérios de inclusão anteriormente expostos. A extração dos dados dos ECR incluídos foi feita por dois pesquisadores e qualquer discrepância exigiu uma nova análise, assim como a confirmação por um terceiro pesquisador.

A extração de dados incluiu características dos pacientes incluídos (ASA, idade), tipo de cirurgia, tipo de monitoramento hemodinâmico, algoritmo usado, uso de líquidos, inotrópicos e/ou vasopressores, complicações totais, complicações respiratórias, complicações infecciosas, complicações cirúrgicas, transfusões e mortalidade. A extração de dados foi revisada pelos autores com o fim de evitar erros na transcrição dos dados.

### Desfechos

O desfecho primário do estudo foi de complicações globais e mortalidade.

### Medidas de resumo e método de análise

#### Análise estatística

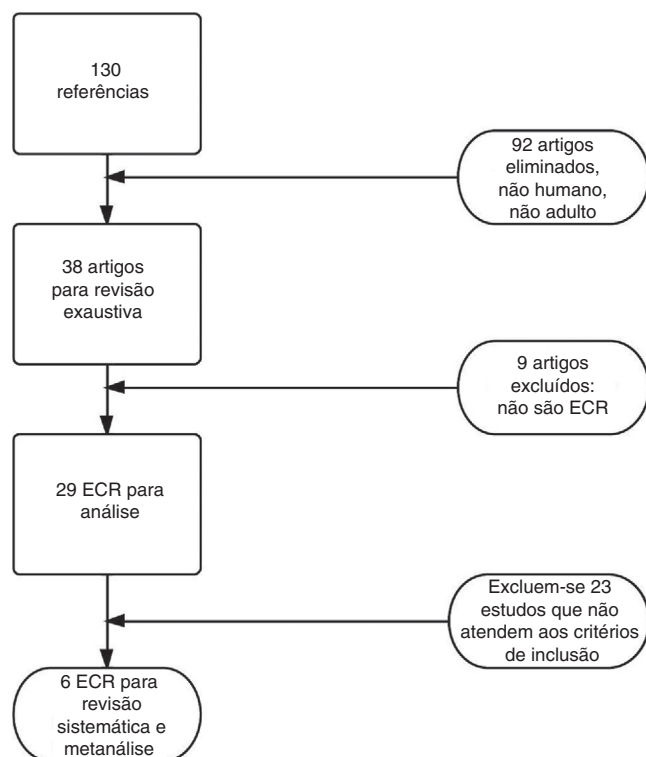
Foi usado o programa de estatística Stata 12.0 para fazer a análise estatística. A metanálise foi feita pelo método de variação inversa para resultados dicotômicos e dados contínuos, os resultados são apresentados como risco relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). O método da diferença da média foi usado com um modelo de efeitos aleatórios. Foram construídos gráficos de floresta (*forest plots*), considerando  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo. A heterogeneidade dos estudos foi avaliada mediante estatística  $I^2$ ; valores  $I^2$  são definidos como pouco heterogêneos; de 25-50% moderadamente heterogêneos; e acima de 50% pouco homogêneos. Foi feito teste de  $\chi^2$  para heterogeneidade, considerando significação estatística  $p < 0,01$ .

Aqueles estudos em que as complicações ou a mortalidade são iguais a zero não podem ser incluídos na criação de *forest plots* por motivos estatísticos. Para a avaliação da concordância na avaliação de vieses dos autores foi usada a estatística kappa.

## Resultados

### Seleção de estudos

Foram encontradas 130 referências em bases de dados eletrônicas, das quais 38 foram revisadas; dessas, foram analisados 29 ECR e se excluíram aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão. Finalmente foram incluídos seis ECR.<sup>21,25-29</sup> Não foram encontrados ECR por busca manual. Foram incluídos 390 pacientes para esta metanálise. Na [figura 1](#) há um fluxograma que mostra a seleção de artigos.



**Figura 1** Diagrama de fluxo de artigos incluídos.

### Avaliação do risco de vieses em estudos individuais

Dois pesquisadores independentes fizeram a avaliação da qualidade dos ECR incluídos mediante a pontuação de Jadad;<sup>30</sup> essa escala foi usada para descrever a qualidade dos estudos mediante a avaliação de cinco elementos sobre a randomização, a cegueira e a aplicação do protocolo, com uma pontuação de 1 a 5; um ensaio de alta qualidade é aquele que apresenta uma pontuação de 5. Essa avaliação é mostrada na [tabela 1](#).

### Características dos estudos incluídos

Os artigos selecionados descrevem os resultados de ECR naqueles em que se avalia o uso de coloides (HE 6%: 130/0,4, balanceados ou não balanceados) *versus* cristaloídes (balanceados ou não) em FGO intraoperatória em cirurgia não cardíaca programada, naqueles que se incluem nas complicações pós-operatórias e/ou mortalidade como desfecho primário. As características dos ECR incluídos são mostradas na [tabela 2](#).

Dos seis ECR analisados, três ECR<sup>25-27</sup> foram feitos em cirurgia gastrointestinal; dois ECR em neurocirurgia<sup>28,29</sup> e um em cirurgia ginecológica.<sup>21</sup> Em cinco dos seis ECR incluídos<sup>21,25-27,29</sup> descrevem-se a mortalidade e as complicações.<sup>21,25-27,29</sup> Foram incluídos 28 para revisão sistemática e metanálise pois descrevem diminuição da transfusão, o que pode ser interpretado como uma complicação. Unicamente dois ECR descrevem insuficiência renal pós-operatória como complicação.<sup>21,27</sup>

A FGO foi feita com CardioQ® em dois ECR<sup>21,25</sup> em dois casos, com Flotrac®<sup>28,29</sup> com LiDCO Rapid® em um caso<sup>27</sup> e mediante cálculo de variação de pressão de pulso em outro caso.<sup>26</sup> As características dos pacientes incluídos são mostradas na [tabela 3](#).

A qualidade dos ECR valorizada mediante a pontuação de Jadad é mostrada na [tabela 2](#), assim como o financiamento dos ECR incluídos na metanálise. A [tabela 1](#) expõe a descrição dos possíveis vieses. Foi encontrada uma concordância kappa de 90% na avaliação dos riscos entre os dois pesquisadores.

Na [tabela 4](#) mostraram-se os estudos analisados mas não incluídos na metanálise porque não atendem aos critérios de inclusão previamente descritos.<sup>23,31-36</sup> Senagore et al.<sup>25</sup> compararam a fluidoterapia padrão com FGO com coloides (Voluven®, Fresenius Kabi, Alemanha) *versus* cristaloíde (Ringer lactato) em FGO baseada em um algoritmo de aprimoramento de VS mediante CardioQ® em pacientes de baixo risco submetidos a colectomia segmentar laparoscópica dentro de um programa de recuperação intensificada

**Tabela 1** Avaliação do risco de vieses em estudos isolados

Estudo	Ano	Randomização	Descrição sequência randomização	Duplo cego	Descrição de cego	Descrição perdida	Total	Comentários
Senagore et al. <sup>25</sup>	2009	1	1	1	0	0	3	Estudo não planejado para detectar complicações nem efeito de administração de líquidos
Zhang et al. <sup>26</sup>	2012	1	1	0	0	1	3	
Feldheiser et al. <sup>21</sup>	2013	1	1	1	1	1	5	Não projetado para analisar complicações
Yates et al. <sup>27</sup>	2014	1	1	1	1	1	5	
Lindroos et al. <sup>28</sup>	2014	1	1	0	0	1	3	Não projetado para analisar complicações
Lindroos et al. <sup>29</sup>	2013	1	1	0	0	1	3	Não projetado para analisar complicações

**Tabela 2** Características dos ECR incluídos

Estudo	Ano	População	Intervenção	Comparador	Desfechos
Senagore et al. <sup>25</sup>	2009	Pacientes adultos submetidos a cirurgia colorretal	FGO mediante CardioQ® baseada em algoritmo de maximização de VS com HE (Voluven®); n = 21	FGO mediante CardioQ® baseada em algoritmo de maximização de VS com Ringer lactato; n = 21	Permanência hospitalar. Parâmetros de recuperação de função intestinal. Complicações
Zhang et al. <sup>26</sup>	2012	Pacientes adultos submetidos a cirurgia gastrointestinal	FGO baseada em aprimoramento de VPP < 10% com HE; n = 20	FGO baseada em aprimoramento de VPP < 10% com Ringer lactato; n = 20	Permanência hospitalar. Parâmetros de recuperação da função intestinal. Complicações
Feldheiser et al. <sup>21</sup>	2013	Pacientes adultos submetidos a cirurgia de ovário	FGO mediante CardioQ® baseada em algoritmo de maximização de VS com HE balanceado (Volulyte®), vasoconstritores e inotrópicos para IC > 2,5; n = 24	FGO mediante CardioQ® baseada em algoritmo de maximização de VS com cristaloides balanceados (Jonosteril®), vasoconstritores e inotrópicos para IC > 2.5; n = 24	Líquidos totais administrados intraoperatoriamente. Catecolaminas administradas. Permanência hospitalar. Complicações
Yates et al. <sup>27</sup>	2014	Pacientes adultos submetidos a cirurgia colorretal	FGO mediante LiDCO Rapid® baseado em algoritmo de aprimoramento de VSS (VSS < 10%) com HE e dopexamina; n = 104	FGO mediante LiDCO Rapid® baseado em algoritmo de aprimoramento de VSS (VSS < 10%) com Ringer lactato e dopexamina; n = 98	Complicações gastrointestinais em dia 5. Complicações pós-operatórias. Permanência hospitalar. Parâmetros analíticos de coagulação
Lindroos et al. <sup>28</sup>	2014	Pacientes adultos submetidos a neurocirurgia prono	FGO mediante Flotrac® baseado em algoritmo de maximização de VS com HE; n = 15	FGO mediante Flotrac® baseado em algoritmo de maximização de VS com Ringer acetato; n = 15	Líquidos necessários para estabilização hemodinâmica. Alterações em coagulação
Lindroos et al. <sup>29</sup>	2013	Pacientes adultos submetidos a neurocirurgia	FGO mediante Flotrac® baseado em algoritmo de maximização de VS com HE e vasopressores; n = 14	FGO mediante Flotrac® baseado em algoritmo de maximização de VS com Ringer acetato e vasopressores; n = 14	Fluidos necessários para estabilização hemodinâmica. Alterações em coagulação
Estudo	Desenho	Pontuação de Jadad	Conclusões	Financiamento	País
Senagore et al. <sup>25</sup>	ECR duplo cego monocêntrico	3	O uso de FGO com CardioQ® não contribui com benefícios e é mais custosa que o manejo da fluidoterapia convencional. A FGO com coloides não contribui com benefícios	Deltex medical	EUA
Zhang et al. <sup>26</sup>	ECR monocêntrico	3	O uso de FGO com coloides melhora os parâmetros de função intestinal e diminui a permanência hospitalar	Não declarado	China
Feldheiser et al. <sup>21</sup>	ECR duplo cego monocêntrico	5	O uso de FGO com coloides proporciona maior estabilidade hemodinâmica, sem aumentar o risco de IRA, e diminui as transfusões de PFC	Fresenius Kabi	Alemanha
Yates et al. <sup>27</sup>	ECR duplo cego monocêntrico	5	O uso de HEA em FGO não fornece benefícios relativos ao cristalóide, exceto por um menor balanço de líquidos nas primeiras 24 h	Fresenius Kabi	Reino Unido
Lindroos et al. <sup>28</sup>	ECR monocêntrico	3	O uso de FGO com HE diminui os líquidos administrados. A administração de 400 cc de HEA provoca alterações em tromboelastograma	Não declarado	Finlândia
Lindroos et al. <sup>29</sup>	ECR monocêntrico	3	O uso de FGO com coloides possibilita diminuir a administração perioperatória de líquidos e o equilíbrio hídrico	Universidade Helsinki	Finlândia

ECR, ensaio clínico randomizado; FGO, fluidoterapia guiada por objetivos; HEA, hidroxietilamidas; IC, índice cardíaco; IRA, insuficiência renal aguda; PFC, plasma fresco congelado; VPP, variação de pressão de pulso; VS, volume sistólico; VSS, variação de volume sistólico.



**Tabela 3** Características dos pacientes incluídos

Estudo	Ano	Cirurgia	Monitoramento	ASA	Idade	Duração IC	Risco	Descreve mortalidade	Descreve LRA	Descreve complicações
Senagore et al. <sup>25</sup>	2009	Colorretal	CardioQ®	ND	ND	143 vs. 150	Alto	Sim	Não	Sim
Zhang et al. <sup>26</sup>	2012	Gastrointestinal	Arterial	I/II vs. I	52,8 vs. 53,3	183 vs. 190	Baixo	Sim	Não	Sim
Feldheiser <sup>21</sup>	2013	Ginecológica	CardioQ®	II/III vs. III	58 vs. 52	272 vs. 242	Moderado-alto	Sim	Sim	Sim
Yates et al. <sup>27</sup>	2014	Colorretal	LiDCO Rapid®	II vs. II	72 vs. 70	ND	Moderado-alto	Sim	Sim	Sim
Lindroos et al. <sup>28</sup>	2014	Neurocirurgia	Flotrac®	II vs. II	55 vs. 52	169 vs. 132	Alto	Não	Não	Não
Lindroos et al. <sup>29</sup>	2013	Neurocirurgia	Flotrac®	III vs. III	40 vs. 43	145 vs. 146	Alto	Sim	Não	Sim

LRA, Lesão Renal Aguda; IC, intervenção cirúrgica; ND, nenhum dado.

(*fast track*).<sup>37</sup> Naqueles casos em que não se conseguia aprimoramento de VS com 20 mL.kg<sup>-1</sup> de HE 6%, se usava Ringer Lactato e não se ultrapassaram em qualquer caso as doses e indicações recomendadas. Encontraram uma diminuição significativa da quantidade de líquidos necessários para conseguir o VS ideal (863 ± 850 mL vs. 389 ± 289 mL;  $p < 0,05$ ). No grupo HEA foram apresentadas mais complicações, embora não de maneira significativa, e houve unicamente um paciente falecido no estudo, correspondente ao grupo HEA. O resultado primário do estudo foi a permanência no hospital, não está projetado para análise de complicações maiores e não se descrevem casos de insuficiência renal pós-operatória nem como essa é definida.

Zhang et al.<sup>26</sup> compararam protocolos de fluidoterapia restritiva com FGO com coloides (HE 6%: 130/0,4) ou com cristaloides (Ringer lactato) em FGO baseada em algoritmo de aprimoramento de variação de pressão de pulso, em pacientes de baixo risco (ASA I-II e perda sanguínea estimada < 500 mL) submetidos a cirurgia gastrointestinal, incluindo gastrectomia e colectomia segmentar. Não houve relato de que as doses máximas permitidas de coloide foram ultrapassadas e em nenhum caso esse foi usado em pacientes com IR. Encontraram uma diminuição significativa no uso de vasoconstritores intraoperatórios, assim como uma diminuição no tempo de recuperação da função intestinal a favor do grupo HEA (86,2 ± 7,2 h vs. 95,4 ± 9,1 h;  $p < 0,001$ ); do mesmo modo, detectaram uma diminuição na permanência no hospital no grupo HEA (9,1 ± 1,4 vs. 11,9 ± 1,2 dias;

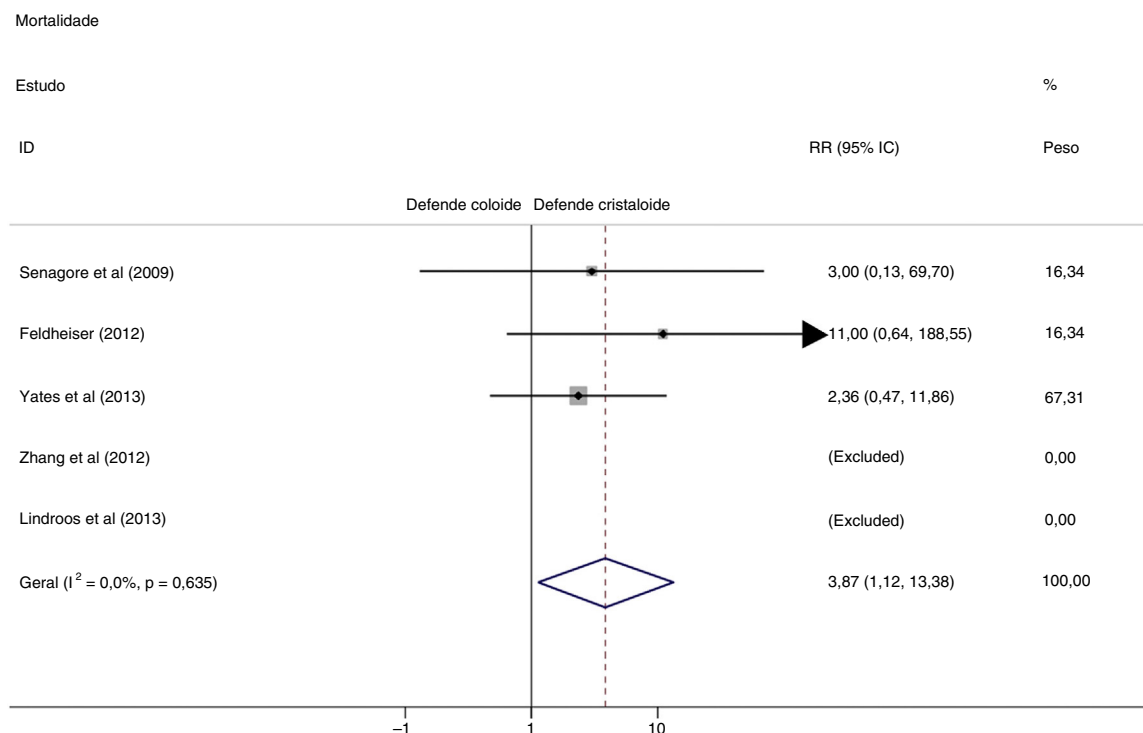
$p < 0,001$ ). Não houve diferenças nas complicações entre os diferentes grupos e nenhum paciente faleceu durante o estudo.

Yates et al.<sup>27</sup> compararam o uso de coloides (HE 6%: 130/0,4 balanceado) e cristaloides em FGO mediante o aprimoramento de VS e manutenção da variação de volume sistólico < 10% com o uso de LiDCO Rapid em pacientes de risco moderado-alto submetidos a cirurgia colorretal. A dose máxima de HE usada foi de 50 mL.kg<sup>-1</sup>, com uma gelatina balanceada (Geloplasma®, Fresenius Kabi, Alemanha) nos casos em que se ultrapassava a dose referida. Um paciente do grupo HEA e um paciente do grupo cristalóide apresentaram IR. Os pacientes incluídos no grupo HEA receberam menos líquidos intraoperatórios, enquanto que os pacientes do grupo cristalóide receberam mais líquidos e exigiram maior dose de gelatina para ser aprimorados. Durante a cirurgia, não houve diferenças no uso de vasopressores. O resultado primário desse estudo era o tempo de recuperação da função intestinal e não encontrou diferenças entre os grupos. Não houve diferenças significativas nas complicações pós-operatórias, nem na permanência hospitalar. Deve-se destacar que quatro pacientes do grupo HE desenvolveram IR aguda no pós-operatório enquanto que somente dois do grupo cristalóide apresentaram-na. Faleceram cinco pacientes do grupo HEA e dois no grupo cristalóide. Analisou-se a resposta inflamatória sistêmica mediante a análise de IL-6 e não houve diferenças entre grupos.

**Tabela 4** Estudos analisados mas não incluídos na metanálise

Estudo	N	Motivo pelo qual se exclui
Krebbel et al. <sup>31</sup>	40	Comparam-se soluções balanceadas com não balanceadas
Kotake et al. <sup>32</sup>	35	Usa-se um coloide distinto a HE 6%: 130/0,4
L'Hermite et al. <sup>33</sup>	56	Não inclui complicações ou mortalidade como resultado primário
Dehne et al. <sup>34</sup>	60	Usa-se um coloide distinto a HE 6%: 130/0,4. Não se realiza FGO
Godet et al. <sup>35</sup>	65	Não se faz FGO
Guo et al. <sup>36</sup>	42	Usa-se um coloide distinto a HE 6%: 130/0,4. Não se realiza FGO
Hung et al. <sup>23</sup>	84	Não se faz FGO

FGO, fluidoterapia guiada por objetivos; HE, hidroxietilamido.



**Figura 2** Coloides *versus* cristaloides. Mortalidade.

Feldheiser et al.<sup>21</sup> compararam coloides balanceados (HE 6%: Volulyte, Fresenius Kabi, Alemanha) *versus* cristaloides balanceados (Jonosteril, Fresenius Kabi, Alemanha) em FGO baseada no aprimoramento de VS e manutenção do índice cardíaco  $> 2,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , monitorados com CardioQ® em pacientes de risco baixo-moderado que exigiram cirurgia de ressecção citorredutora de ovário. O uso de HEA limitou-se à dose máxima recomendada, com plasma fresco congelado quando essa é ultrapassada. O uso de HEA possibilitou uma melhor estabilização hemodinâmica, em menor tempo e com menor quantidade de líquidos, e uma diminuição significativa de unidades de plasma fresco congelado; no entanto, não se encontraram diferenças significativas nas complicações pós-operatórias, permanência no hospital nem na mortalidade, apesar de o estudo não estar projetado para esse fim. O resultado primário foi o total de líquidos administrados durante o período intraoperatório.

Lindroos et al.<sup>28</sup> compararam o uso de coloide (HE 6%: 130/0,4 não balanceado) com cristaloides balanceado (Ringer acetato) em FGO baseada no aprimoramento de VS com líquidos e vasopressores, sendo esse monitorado com Flotrac®, em pacientes de baixo risco submetidos a neurocirurgia em posição prona. Demonstrou-se que a necessidade de administração de líquidos era 25% maior com cristaloides do que com coloide para alcançar a estabilização hemodinâmica. Não houve diferenças significativas na permanência hospitalar nem nas complicações. Um paciente do grupo HEA recebeu transfusão de concentrado de hemácias. Não se relataram falecimentos no estudo. Não houve relato de que as doses máximas permitidas de coloides foram ultrapassadas, nem IR pós-operatória.

Em outro ECR em neurocirurgia, Lindroos et al.<sup>29</sup> compararam o uso de coloides (HE 6%: 130/0,4 não balanceado)

com cristaloides balanceado (Ringer lactato) com o mesmo algoritmo de FGO em pacientes submetidos a craniectomia em posição sentada; do mesmo modo encontraram uma menor diminuição de líquidos usados para estabilização hemodinâmica ( $< 34\%$ ) com o uso de coloides, embora não se tenham encontrado diferenças significativas em complicações pós-operatórias nem na permanência hospitalar; não se relataram dados de IR pós-operatória nem mortalidade. Supõe-se assim que não houve mortes. Não houve relato de que as doses máximas permitidas de coloides foram ultrapassadas.

## Desfechos primários

### Complicações totais

Dos seis ECR analisados, somente dois descrevem as complicações totais associadas. Não se encontraram diferenças, nem tampouco se evidenciou que o uso de coloides fosse associado a complicações. (RR: 1,17; IC 95%: 0,86-1,61) (fig. 2).

### Mortalidade

A mortalidade foi analisada em três ECR dos seis analisados. Encontrou-se uma tendência a aumento de mortalidade a favor de FGO com coloides (RR: 3,87-1,121; IC 95%: 1,3-38;  $I^2 = 0,0\%$ ;  $p = 0,635$ ). Estimou-se, nos três estudos incluídos, uma maior mortalidade no grupo de coloides em relação ao grupo de cristaloides. Não há heterogeneidade, embora possa parecer que há uma tendência a publicar os resultados positivos (fig. 3).

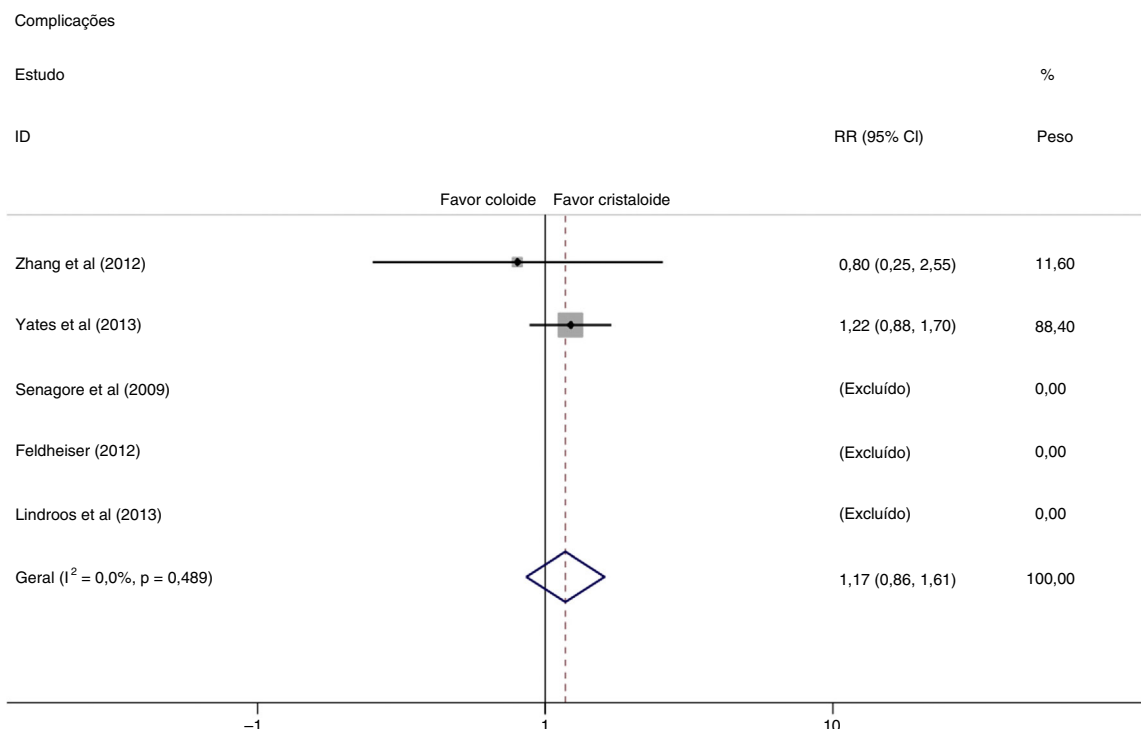


Figura 3 Gráfico de floresta (*forest plot*). Coloides versus cristaloides. Complicações totais.

## Discussão

A comparação de coloides com cristaloides em FGO foi feita em múltiplas intervenções cirúrgicas, com tipos distintos de monitoramento hemodinâmico, com diversos algoritmos e alcançando objetivos mediante diferentes métodos; assim como em pacientes com risco cirúrgico distinto.

Os principais resultados desta metanálise são: 1) Não existem diferenças quanto a complicações pós-operatórias com o uso de FGO com coloides ou com cristaloides; 2) Existe uma tendência ao aumento da mortalidade associada à FGO com coloides; 3) Nos estudos analisados não se determina a IR como resultado primário nem de acordo com critérios internacionalmente aceitos, por isso não é possível obter conclusões relativas a IR associada ao uso de coloides. É preciso destacar que o número elevado de complicações que se indicam no estudo de Senagore et al.<sup>25</sup> correspondem em grande parte a complicações menores (destacando essas no grupo HE [4 vs. 20]) e que esse estudo tem como desfecho primário a permanência hospitalar. Não está projetado para análise de complicações maiores. Não se descreve a causa do falecimento no grupo HEA. Ocorre o mesmo no estudo de Yates et al.,<sup>27</sup> em que não se indicam as causas de falecimento e o ECR não está projetado para análise de complicações; e, por outra parte, os pacientes do grupo cristalóide apresentavam um transporte de oxigênio basal maior (554 vs. 496;  $p=0,01$ ), embora quatro pacientes tenham apresentado IR aguda pós-operatória no grupo HE e somente dois no grupo cristalóide.

Feldheiser et al.<sup>21</sup> relatam uma tendência ao aumento da mortalidade (5 vs. 0;  $p=0,051$ ), apesar de essas mortes corresponderem a progressão tumoral e não estarem diretamente relacionadas com o algoritmo hemodinâmico.

Não indicam IR como complicação pós-operatória. Os estudos feitos por Lindroos et al.<sup>28,29</sup> não estão projetados para a análise de complicações e se assume que não há viés de publicação, ou seja, que não há mortes no estudo ou durante o acompanhamento desse. Os resultados obtidos nessa metanálise mostram que existe uma tendência ao aumento de mortalidade com o uso de FGO com coloides, embora, como se descreveu anteriormente, essa não está diretamente relacionada com a intervenção, já que se obtém uma diminuição significativa das complicações. O sustento de um gasto cardíaco adequado poderia dar lugar a uma manutenção da função imunológica e proteger os órgãos que estão em risco de hipoperfusão intraoperatória,<sup>38</sup> particularmente em cirurgia gastrintestinal; demonstrou-se que o uso de FGO com coloides melhora em 20% o fluxo da artéria mesentérica superior e em até 40% a microcirculação na mucosa gastrintestinal;<sup>39</sup> nesse sentido seria de se esperar uma diminuição de complicações associadas com o uso de coloides. No entanto, com a evidência existente não é possível confirmar.

Por outro lado, estudos em indivíduos saudáveis demonstraram que o fluxo sanguíneo da mucosa perianastomótica do cólon é semelhante para fluidoterapia com coloides ou cristaloides.<sup>40</sup>

A premissa básica de FGO consiste em assegurar um volume circulante ideal; a associação de fluidoterapia restritiva<sup>41</sup> com a identificação da pré-carga ideal ou daqueles pacientes que aumentaram seu VS mediante uma carga de volume (respondedores a líquidos) implica em hipovolemia relativa; a correção rápida dessa é fundamental para assegurar uma perfusão tissular correta. Essa, a priori, deveria ser feita mais rapidamente com coloides, posto que, como se demonstrou em pacientes saudáveis e em modelos



animais, a proporção de líquidos necessários para alcançar um objetivo de estabilização hemodinâmica é de 1:4;<sup>42</sup> no entanto, isso não pode ser confirmado com os dados obtidos nesta metanálise, nem foi possível demonstrar com estudos recentes especificamente projetados para determiná-lo.<sup>33</sup> A associação de IR com o uso de coloides no âmbito cirúrgico não foi demonstrada<sup>20,43</sup> e em particular em FGO não é possível demonstrá-la pois nenhum ECR analisou essa como resultado primário, por isso não é possível obter conclusões no que se refere à associação de coloides com falência renal em pacientes cirúrgicos nos quais se aplica FGO.

### Implicações para a investigação

Atualmente existem dois ECR em curso naqueles que em que se compara FGO com coloides *versus* cristaloides em cirurgia maior abdominal, um nos EUA "Effect of Goal-Directed Crystalloid Versus Colloid Administration on Major Postoperative Morbidity" (NCT01195883), no qual se espera que 1.112 pacientes sejam analisados, e com data prevista de finalização em novembro de 2014; e outro na Áustria, "Crystalloids Versus Colloids During Surgery (CC)" (NCT00517127), com finalização prevista em 2016, e que pretende recrutar 400 pacientes.

Ambos foram aprovados antes da resolução do Pharmacovigilance Risk Assessment Committee e Food and Drug Administration. A feitura e publicação desses ECR, assim como a de futuros ensaios clínicos neste âmbito, são fundamentais.

Nos futuros ECR, seria aconselhável seguir as sugestões fornecidas por Meybohm et al.<sup>44</sup> adaptadas ao ambiente cirúrgico: limitar o uso de coloides para estabilização hemodinâmica inicial nos casos em que exista hipovolemia mediante algoritmos de FGO, a fim de evitar situações de hipovolemia e hipervolemia, e respeitar em todos os casos as doses máximas permitidas; evitar a administração desses em pacientes com IR e fazer um acompanhamento adequado dos pacientes.

Por outro lado, dada a polêmica gerada pelo Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, em futuros ensaios clínicos é necessária a determinação da função renal mediante escalas internacionalmente validadas (IRA e Rife), pois essas possibilitam homogeneizar critérios e medir o comportamento clínico dessa disfunção,<sup>45,46</sup> assim como a feitura disso com coloides balanceados e não balanceados, pois isso poderia ser um fator determinante.

Por isso são necessários novos estudos bem projetados, multicêntricos e com potência estatística suficiente que comparem cristaloides *versus* coloides como fluidoterapia em FGO, de acordo com as recomendações fornecidas por Meybohm et al.<sup>44</sup> adaptadas para o ambiente cirúrgico e em intervenções cirúrgicas distintas, que possibilitam dar luz à polêmica atual que circunda o uso de coloides.

### Limitações

Como a busca bibliográfica limitou-se a Pubmed e Embase poderia haver estudos não analisados nesta metanálise.

O poder estatístico desta metanálise para detectar um efeito nas complicações e mortalidade é muito limitado pela

baixa taxa de complicações e de mortalidade, assim como pelo número limitado de estudos e pacientes incluídos.

Como nos ECR incluídos a IR não é um resultado primário, não se podem obter conclusões nesse campo.

Devido à heterogeneidade das intervenções cirúrgicas nas quais os ECR foram feitos, os dados obtidos nesta metanálise devem ser avaliados junto com a análise individual de cada ECR incluído.

Por tudo isso, os resultados desta metanálise e principalmente os que fazem referência à mortalidade devem, portanto, ser analisados com cautela.

### Conclusões

Apesar das importantes limitações encontradas, esta metanálise demonstra que o uso de coloides derivados do milho de última geração (HE 6%: 130/0,4) em FGO com algoritmos nos quais se aprimora a pré-carga para evitar situações de hipovolemia relativa que poderiam dar lugar a hipoperfusão tissular não aumenta as complicações pós-operatórias; no entanto, existe uma tendência ao aumento da mortalidade com o uso desses com relação ao uso de cristaloides. Embora haja uma tendência ao aumento da mortalidade, os autores consideram que, dado o baixo número de ECR e de pacientes incluídos, essa conclusão deve ser tomada com cautela e para sua confirmação é imprescindível a feitura de novos ECR, com potência estatística suficiente naqueles que comparam coloides balanceados e não balanceados com cristaloides balanceados e não balanceados, dentro de protocolos de FGO, naqueles em que se faz fluidoterapia restritiva e que incluam o uso de vasoconstritores e inotrópicos no algoritmo de atuação, já que esses demonstraram melhores resultados,<sup>47-51</sup> e respeitar as indicações atuais e as sugestões fornecidas pelos grupos de especialistas.<sup>44</sup> Claramente a sobrevida é o objetivo mais importante, e é um resultado primário em ECR extremamente difícil de analisar, dada a baixa incidência dessa no âmbito cirúrgico; assim, futuros ECR deveriam ter tamanho suficiente de amostra para poder determinar a influência dos líquidos administrados nela.

### Contribuição dos autores

JR planejou juntamente com JC esta metanálise, fez a busca bibliográfica, analisou os resultados, redigiu a metanálise e enviou o manuscrito.

AE e AT participaram da busca bibliográfica e da seleção de artigos.

RC participou da avaliação dos artigos incluídos e da redação do manuscrito.

JC planejou juntamente com JR a metanálise, supervisionou o trabalho em todas as suas fases e corrigiu o texto até a conclusão definitiva.

CF fez a estatística.

Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito.

### Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

Os autores desejam expressar seu agradecimento aos profissionais da Biblioteca Profissional do Hospital Universitário Infanta Leonor (Madri)

## Referências

- Poeze M, Greve JWM, Ramsay G. Meta-analysis of hemodynamic optimization: relationship to methodological quality. *Crit Care*. 2005;9:R771–9.
- Abbas SM, Hill AG. Systematic review of the literature for the use of oesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery. *Anaesthesia*. 2008;63:44–51.
- Walsh SR, Tang T, Bass S, et al. Doppler-guided intra-operative fluid management during major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2008;62:466–70.
- Brienza N, Giglio MT, Marucci M, et al. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med*. 2009;37:2079–90.
- Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, et al. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br J Surg*. 2009;96:331–41.
- Dalino L, Giglio M, Puntillo F, et al. Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15:R154.
- Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg*. 2011;112:1392–402.
- Gurgel ST, do Nascimento PJ. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Anesth Analg*. 2011;112:1384–91.
- Corcoran T, Rhodes JEJ, Clarke S, et al. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;114:640–51.
- Srinivasa S, Taylor MHG, Sammour T, et al. Oesophageal Doppler-guided fluid administration in colorectal surgery: critical appraisal of published clinical trials. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:4–13.
- Arulkumaran N, Corredor C, Hamilton MA, et al. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112:648–59.
- Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, et al. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. 2000;28:3396–404.
- Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, et al. The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20%: a prospective study in humans. *Crit Care*. 2012;16:R86.
- Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al. Comparison of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients. *J Crit Care*. 2010;25:659e1–8.
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358:125–39.
- Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367:124–34.
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367:1901–11.
- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee of the European Medicines Agency [consultado 25 Abr 2014]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/06/WC500144446.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144446.pdf)
- Food and Drug Administration. FDA Safety Communication: Boxed Warning on increased mortality and severe renal injury, and additional warning on risk of bleeding, for use of hydroxyethyl starch solutions in some settings. 2013. November 25, 2013 (Revised).
- Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, et al. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112:25–34.
- Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, et al. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *Br J Anaesth*. 2013;110:231–40.
- Gondos T, Marjanek Z, Ulakcsai Z, et al. Short-term effectiveness of different volume replacement therapies in postoperative hypovolaemic patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:794–800.
- Hung M, Zou C, Lin F, et al. New 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss during major abdominal surgery. A randomized, controlled trial. *J Formos Med Assoc*. 2014;113:429–35.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al., PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
- Senagore A, Emery T, Luchtefeld M, et al. Fluid management for laparoscopic colectomy: a prospective randomized assessment of goal directed administration of balanced salt solution or hetastarch coupled with an enhanced recovery program. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:1935–40.
- Zhang J, Qiao H, He Z, et al. Intraoperative fluid management in open gastrointestinal surgery: goal-directed versus restrictive. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67:1149–55.
- Yates DRA, Davies SJ, Milner HE, et al. Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery. *Br J Anaesth*. 2014;112:281–9.
- Lindroos AC, Niiya T, Randell T, et al. Stroke volume-directed administration of hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) and Ringer's acetate in prone position during neurosurgery: a randomized controlled trial. *J Anesth*. 2014;28:189–97.
- Lindroos ACB, Niiya T, Silvasti-Lundell M, et al. Stroke volume-directed administration of hydroxyethyl starch or Ringer's acetate in sitting position during craniotomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:729–36.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1–12.
- Krebbel H, Feldheiser A, Muller O, et al. Influence of goal-directed therapy with balanced crystalloid-colloid or unbalanced crystalloid solution on base excess. *J Int Med Res*. 2014;42:468–86.
- Kotake Y, Fukuda M, Yamagata A, et al. Low molecular weight pentastarch is more effective than crystalloid solution in goal-directed fluid management in patients undergoing major gastrointestinal surgery. *J Anesth*. 2013;28:180–8.
- L'Hermite J, Muller L, Cuvillon P, et al. Stroke volume optimization after anaesthetic induction: An open randomized controlled trial comparing 0.9% NaCl versus 6% hydroxyethyl starch 130/0.4. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013;32:e121–7.
- Dehne MG, Muhling J, Sablotzki A, et al. Hydroxyethyl starch (HES) does not directly affect renal function in patients with no prior renal impairment. *J Clin Anesth*. 2001;13:103–11.
- Godet G, Lehot JJ, Janvier G, et al. Safety of HES 130/0.4 (voluven®) in patients with preoperative renal dysfunction undergoing abdominal aortic surgery: a prospective, randomized, controlled, parallel-group multicentre trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25:986–94.

36. Guo X, Xu Z, Ren H, et al. Effect of volume replacement with hydroxyethyl starch solution on splanchnic oxygenation in patients undergoing cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Chin Med J*. 2003;116:996–1000.
37. Ljungqvist O. ERAS-Enhanced Recovery After Surgery: moving evidence-based perioperative care to practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;24:559–66.
38. Giglio MT, Marucci M, Testini M, et al. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2009;103:637–46.
39. Hildebrand LB, Kimberger O, Arnberger M, et al. Crystalloids versus colloids for goal-directed fluid therapy in major surgery. *Crit Care*. 2009;13:R40.
40. Kimberger O, Arnberger M, Brandt S, et al. Goal-directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon. *Anesthesiology*. 2009;110:496–504.
41. Lobo SM, Ronchi LS, Oliveira NE, et al. Restrictive strategy of intraoperative fluid maintenance during optimization of oxygen delivery decreases major complications after high-risk surgery. *Crit Care*. 2011;15:R226.
42. Peng Z-Y, Kellum JA. Perioperative fluids: a clear road ahead? *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:353–8.
43. Martin C, Jacob M, Vicaut E, et al. Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients. *Anesthesiology*. 2013;118:387–94.
44. Meybohm P, Aken HV, Gasperi AD, et al. Re-evaluating currently available data and suggestions for planning randomised controlled studies regarding the use of hydroxyethyl starch in critically ill patients-a multidisciplinary statement. *Crit Care*. 2013;17:R166.
45. López JA, Jorge S, Resina C. Prognostic utility of Rife for acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care*. 2007;11:408.
46. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV. Acute kidney injury network (Akin): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.
47. Mayer J, Boldt J, Mengistu AM, et al. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care*. 2010;14:R18.
48. Benes J, Chytrá I, Altmann P, et al. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care*. 2010;14:R118.
49. Cecconi M, Fasano N, Langiano N, et al. Goal-directed haemodynamic therapy during elective total hip arthroplasty under regional anaesthesia. *Crit Care*. 2011;15:R132.
50. Pillai P, McEleavy I, Gaughan M, et al. A double-blind randomized controlled clinical trial to assess the effect of doppler optimized intraoperative fluid management on outcome following radical cystectomy. *J Urol*. 2011;186:2201–6.
51. Bisgaard J, Gillsaa T, Rønholm E, et al. Haemodynamic optimisation in lower limb arterial surgery: room for improvement? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:189–98.